

Die Beeinflussung der mit Pentagastrin, Histamin und Calcium stimulierten Magensekretion durch Glukagon

von

Ralf Nitzsche

aus

Bischofswerda

1973 № 230



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0096

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Die Beeinflussung der mit Pentagastrin, Histamin und Calcium stimulierten Magensekretion durch Glukagon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ralf Nitzsche
aus
Bischofswerda

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Die Beeinflussung der mit Pentagastrin, Histamin und Calcium stimulierten Magarsekretion durch Glukagon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg
vorgelegt von
Professor Dr. L. Demling



Dekan: Professor Dr. Dr. H. Pauly
Referent: Professor Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1973

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	5
B. Methodik und Ergebnisse	7
I. Methodik	7
II. Ergebnisse	9
1. Pentagastrin-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion	9
a) Pentagastrin und Magensekretion	9
b) Versuchsergebnisse	10
c) Diskussion	12
2. Histamin-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion	14
a) Histamin und Magensekretion	14
b) Versuchsergebnisse	15
c) Diskussion	17
3. Calcium-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion	19
a) Hypercalcämie und Magensekretion	19
b) Versuchsergebnisse	20
c) Diskussion	23
III. Gesamtdiskussion	25
C. Zusammenfassung	30
D. Literaturverzeichnis	31

A. EINLEITUNG

Mc Leod stellte 1922 fest, daß nach intravenöser Gabe von Insulin vor dessen Wirkungseintritt eine kurzzeitige Erhöhung des Blutzuckers auftrat. Im darauffolgenden Jahr postulierten Murlin und Mitarb., daß dieser Effekt durch ein blutzuckersteigerndes Hormon verursacht werde. Sie nannten es deshalb Glukagon. Dieser glykogenolytische Effekt ging mit zunehmender Reinigung des Insulins verloren.

Glukagon konnte 1953 von Staub, Sinn und Behrens isoliert und 1956 in Zusammenarbeit mit Bromer strukturell aufgeklärt werden. Es wird in den A-Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas gebildet und ist ein aus 29 Aminosäuren bestehendes Polypeptid. Seine Aminosäuresequenz (10) lautet:

His-Ser-Glu(NH₂)-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-
-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Glu(NH₂)-Asp-
-Phe-Val-Glu(NH₂)-Tyr-Leu-Met-Asp(NH₂)-Thr

Während lange Zeit nur die Wirkung von Glukagon auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Vordergrund stand, wurde in den letzten Jahren in zunehmendem Maße der Einfluß von Glukagon auf den Gastrointestinaltrakt untersucht. Exogenes Glukagon hemmt beim Menschen die Magensekretion (25,30) und die intestinale Motilität (19). Außerdem wirkt Glukagon auf die Magendurchblutung (4,5,15).

Glukagon wirkt wegen der gastrinähnlichen Aminosäuresequenz seiner terminalen Gruppe

möglicherweise als physiologisches Antigastrin. Diese Annahme wird durch Befunde von Vance und Mitarb. (33) unterstützt. Sie konnten bei einigen Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom eine periphere Hyperglukagonämie feststellen. Diese kompensatorische Hypersekretion von Glukagon dient dem Körper wahrscheinlich als Schutzfunktion gegenüber der Ulcera induzierenden Hypergastrinämie. Auch in Tierversuchen, in denen bei Hunden histamin-induzierte peptische Ulcera erzeugt wurden, waren die Ulzerationen bei pankreatektomierten Hunden stärker als bei nicht pankreatektomierten (27).

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welchen Einfluß Glukagon (Glukagon Lilly) auf die durch Pentagastrin, Histamin, bzw. Calcium stimulierte Magensekretion beim Menschen hat.

B. METHODIK UND ERGEBNISSE

I. Methodik

Die hier beschriebenen drei Untersuchungsreihen umfassen insgesamt 42 unausgewählte Probanden. Die Untersuchungen über den Einfluß von exogenem Glukagon auf die Magensekretion wurden bei 16 Probanden unter submaximaler Stimulation mit Pentagastrin, bei 14 Probanden unter submaximaler Stimulation mit Histamin und bei 12 Probanden unter akuter Hypercalcämie durchgeführt.

Das Verfahren war bei allen drei Versuchsreihen gleich. Es wurden quantitative Magensekretionsanalysen durchgeführt. Die Probanden waren nüchtern. Magensekretionshemmende Substanzen und Sedativa wurden während der letzten 24 Stunden vor Versuchsbeginn nicht verabreicht.

Für die Magensaftaspiration wurde eine Sonde von 6 mm Durchmesser mit mehreren Perforationen an der Sondenspitze verwendet. Die Sonde wurde durch den Mund oder durch die Nase soweit eingeführt, bis sich die Sondenspitze am unteren Magenpol befand. Der Abstand von oberer Zahnreihe zum unteren Magenpol beträgt zwischen 50 und 60 cm.

Die Probanden lagen während der Versuche auf der linken Seite. Sich ansammelnder Speichel wurde in eine Nierenschale entleert.

Die Aspiration des Magensaftes erfolgte unter kontinuierlichem maschinellen Sog. Die

Absaugung wurde periodisch unterbrochen, um durch Luftdurchblasen obstruierende Partikel von der Sondenspitze zu entfernen.

Die Magensaftaspiration jeder Versuchsreihe erstreckte sich über einen Zeitraum von 240 Minuten. Nach Verwerfen des Nüchterninhaltes und nach Aspiration der basalen Sekretion über 30 Minuten wurden während drei Stunden Pentagastrin (Gastrodiagnost^(R) Merck; Dosis: 1 μ /kg Körpergewicht und Stunde), bzw. Histamindihydrochlorid (Imido^(R) Roche; Dosis: 6 μ /kg Körpergewicht und Stunde), bzw. Calcium (Calcium-Sandoz^(R); Dosis: 540 mg/h) mit einer elektrisch betriebenen Perfusorpumpe infundiert. Während der zweiten Stunde der jeweiligen Infusion erfolgte eine zusätzliche intravenöse Infusion von 4 mg Glukagon ebenfalls mit einer Perfusorpumpe.

Das aspirierte Sekret wurde in 15-Minuten-Portionen gesammelt und volumenmäßig erfaßt. Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgte elektrometrisch mit einer Glaselektrode, die mit Probelösungen von pH 1 und pH 7 geeicht wurde. Die Gesamtsäurekonzentration des Magensaftes, die praktisch gleich der HCl-Konzentration ist, wurde durch Titration mit 0,1 n NaOH gemessen. Als Indikator diente Phenolrot (Umschlagspunkt (11) bei pH 6,8 - 8,4). Die Konzentration der Natrium- und Kaliumionen wurde mit dem Flammenphotometer bestimmt, die der Chlorionen durch Titration mit 0,01 n HgNO_3 , wobei Diphenylcarbazon als Indikator verwendet wurde.

Die statistische Auswertung wurde mit dem parameterfreien Zeichen-Rangsummentest für Paardifferenzen nach Wilcoxon durchgeführt (12).

Es wurden die Werte der 4. Portion - eine Stunde nach Beginn der Pentagastrin-, bzw. Histamin-, bzw. Calcium-Infusion - mit den Werten der nachfolgenden Portionen 5 bis 12 verglichen.

II. E r g e b n i s s e

1. Pentagastrin-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion

a) Pentagastrin und Magensekretion

1964 gelang die Reindarstellung, Struktur-
aufklärung (13) und Synthese (1) von Gastrin,
dessen Existenz Edkins (9) bereits 1905 postu-
liert hatte. Die biologische Aktivität von Gastrin
ist an seine carboxylterminale Aminosäuresequenz:
Tryptophan, Methionin, Asparagin und Phenylalanin-
amid gebunden (31). Pentagastrin ist ein synthe-
tisches Pentapeptid, das die biologisch wirksame
Gruppe des Gastrins enthält. Es regt die Beleg-
zellen der Drüsenhalsregion der Fundusschleimhaut
zur Sekretion an (23). Nach Ansicht vieler Autoren
wirkt Gastrin nicht direkt, sondern über eine
endogene Histaminfreisetzung auf die Belegzelle
(29, 21). Eine intravenöse Pentagastrin-Infusion
erzeugt innerhalb von 20 - 30 Minuten eine
maximale Sekretionsleistung, die während der
weiteren Infusion erhalten bleibt (17).

In folgender Versuchsreihe wurde geprüft, wie
Glukagon auf die Magensekretion wirkt, die durch
Pentagastrin submaximal stimuliert wurde.

b) Versuchsergebnisse

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vol	25,47	37,72	31,25	56,09	62,97	60,47	57,22	46,25	48,09	38,19 ^c	40,94 ^c	42,63 ^a	40,63 ^c	35,27 ^c
(ml)	±11,18	±32,70	±20,30	±30,63	±33,34	±29,65	±27,97	±19,77	±21,84	±20,76	±14,50	±19,83	±20,22	±15,96
K ⁺	26,57	30,19	36,59	57,66	76,84	79,84	83,06	72,41	63,16	65,78 ^a	65,16 ^a	61,88 ^c	60,54	61,55
(mval/l)	±24,40	±24,44	±26,46	±28,94	±27,42	±26,07	±23,73	±30,41	±29,44	±27,56	±25,93	±24,33	±23,63	±23,14
K ⁺	0,76	1,38	1,39	3,70	5,14	5,08	4,58	3,28	2,94 ^b	2,81 ^c	2,82 ^c	2,50 ^c	2,57 ^a	2,29 ^b
(mval)	±0,87	±1,85	±1,61	±3,35	±3,34	±3,24	±2,23	±1,18	±1,93	±1,96	±1,60	±1,30	±1,84	±1,44
pH	3,38	3,56	3,30	1,98	1,43	1,27	1,20	1,33	1,61	1,60 ^b	1,49	1,46 ^b	1,52	1,60
	±2,54	±2,58	±2,47	±1,48	±0,60	±0,39	±0,22	±0,35	±0,76	±0,91	±0,53	±0,33	±0,43	±0,58
Na ⁺	50,94	52,27	49,77	38,69	30,44	30,71	27,49 ^a	37,85	49,94 ^c	44,48 ^b	45,86 ^c	46,55 ^c	45,37 ^c	40,91 ^c
(mval/l)	±13,75	±12,76	±11,05	±14,58	±14,27	±11,94	±11,91	±15,97	±21,82	±17,46	±11,93	±13,23	±11,94	±13,82
Na ⁺	1,27	1,85	1,49	2,00	1,85	1,74	1,71	1,91	2,61	1,54	1,84	1,98	1,76	1,41
(mval)	±0,61	±1,39	±0,88	±1,08	±1,38	±1,41	±1,59	±1,52	±1,97	±0,91	±0,80	±1,07	±0,83	±0,71
K ⁺	17,14	17,09	17,32	19,28	18,79	17,99	17,51	15,54 ^c	14,09 ^c	14,61 ^c	14,06 ^b	14,95 ^c	16,15 ^a	16,65 ^c
(mval/l)	±3,67	±3,00	±3,39	±2,79	±3,09	±2,38	±2,44	±2,88	±2,64	±2,81	±2,81	±2,61	±2,26	±2,84
K ⁺	0,42	0,80	0,55	1,13	1,22	1,11	1,00	0,70 ^a	0,67 ^c	0,57 ^c	0,58 ^c	0,66 ^c	0,69 ^c	0,61 ^b
(mval)	±0,18	±0,65	±0,37	±0,70	±0,72	±0,60	±0,47	±0,31	±0,32	±0,36	±0,25	±0,39	±0,41	±0,32
Cl ⁻	90,51	90,60	95,45	109,03	120,20	121,86	122,51	119,27	118,33	118,43	121,03	114,55	112,82	111,28
(mval/l)	±21,06	±19,46	±21,58	±20,82	±20,96	±20,66	±18,46	±22,22	±16,88	±16,07	±19,54	±16,51	±18,84	±19,27
Cl ⁻	2,36	3,67	3,07	6,46	7,76	7,59	6,84	5,49	5,69 ^b	4,62 ^a	5,00 ^b	4,53 ^b	4,75 ^c	3,93 ^a
(mval)	±1,25	±3,78	±2,38	±4,42	±4,40	±4,07	±3,24	±2,37	±2,80	±2,68	±2,08	±1,88	±2,56	±1,83

Tab. I: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor (I und II), sowie während (1-12) der Pentagastrin-Infusion und unter zusätzlicher Glukagon-Infusion (5-8).
(Mittelwerte und Standardabweichung;
a = P < 0,05, b = P < 0,02, c = P < 0,01).

Während der ersten Stunde der Pentagastrin-Infusion trat die erwartete Stimulation der Säuresekretion auf. Volumen-, HCl- und K^+ -Sekretion stiegen gleichmäßig an bei gleichzeitigem Abfall der Na^+ -Konzentration im Magensekret. Unter der zusätzlichen Infusion von Glukagon nach der ersten Stunde der Pentagastrin-Infusion war eine Hemmung der durch Pentagastrin stimulierten Magensekretion zu beobachten. Signifikante Änderungen der verschiedenen Parameter traten vorwiegend ab der dritten 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Glukagon-Infusion auf.

Die Ergebnisse im einzelnen:

(Die Werte beziehen sich auf 15-Minuten-Sekretportionen.)

1. Das Sekretvolumen fiel während der Glukagon-Infusion von $60,47 \pm 29,65$ ml auf $38,19 \pm 20,76$ ml signifikant ab ($P < 0,01$).
2. Die H^+ -Konzentration ging von $79,84 \pm 26,07$ mval/l auf $65,78 \pm 27,56$ mval/l eben signifikant zurück ($P < 0,05$).
3. Die H^+ -Menge nahm von $5,08 \pm 3,24$ mval auf $2,81 \pm 1,96$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).
4. Der pH-Wert stieg von $1,27 \pm 0,39$ auf $1,60 \pm 0,91$ signifikant an ($P < 0,02$).
5. Die Na^+ -Konzentration nahm von $30,71 \pm 11,94$ mval/l auf $44,48 \pm 17,46$ mval/l signifikant zu ($P < 0,02$).
6. Die Na^+ -Menge zeigte nach der Glukagon-Infusion keine signifikante Änderung.
7. Die K^+ -Konzentration ging von $17,99 \pm 2,38$ mval/l auf $14,61 \pm 2,81$ mval/l signifikant zurück ($P < 0,01$).

8. Die K^+ -Menge nahm von $1,11 \pm 0,60$ mval auf $0,57 \pm 0,36$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).
9. Die Cl^- -Konzentration sank von $121,86 \pm 20,66$ mval/l auf $118,43 \pm 16,07$ mval/l.
10. Die Cl^- -Menge verringerte sich von $7,59 \pm 4,07$ mval auf $4,62 \pm 2,68$ mval signifikant ($P < 0,01$).

Nach Beendigung der Glukagon-Infusion und während der dritten Stunde der Pentagastrin-Infusion zeigten sowohl die Volumensekretion, als auch die Sekretion der Elektrolyte H^+ , Cl^- und K^+ und die Na^+ -Konzentration weiterhin signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten vor Beginn der Glukagon-Infusion. Das Sekretvolumen und die HCl-Konzentration nahmen nach Absetzen der Glukagon-Infusion geringfügig weiter ab, während die K^+ -Konzentration wieder merklich anstieg.

c) Diskussion

Die Untersuchungen haben ergeben, daß eine Infusion von 4 mg Glukagon die durch Pentagastrin submaximal stimulierte Magensekretion signifikant hemmt. Versuche mit Hunden zeigten ebenfalls eine Hemmung der mit Pentagastrin stimulierten gastralen Sekretion durch Glukagon (20, 4).

Außerdem zeigten die Ergebnisse, daß nach Beendigung der Glukagon-Infusion trotz gleichbleibender Pentagastrin-Stimulation die Ausgangswerte vor Beginn der Glukagon-Infusion nicht wieder erreicht werden, sondern daß auch während der darauffolgenden Stunde die Hemmung der Magensekretion bestehen bleibt. Dies weist hier auf

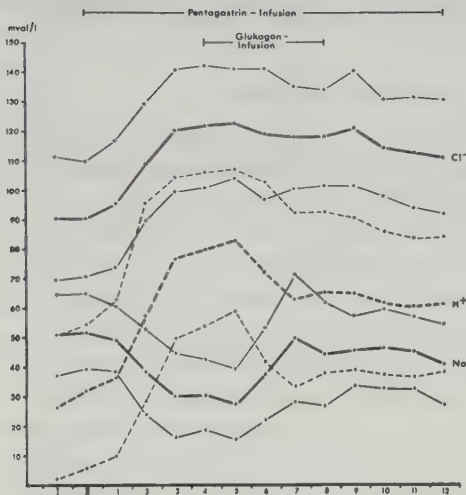


Abb. 1: Konzentration der Elektrolyte Cl⁻, H⁺ und Na⁺ in den einzelnen 15-Minuten-Sekretportionen.

(Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, mit Pentagastrin stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

eine länger andauernde Wirkung des Glukagons hin.

Die Hemmung der mit Pentagastrin stimulierten Volumen- und Säuresekretion durch Glukagon unterstützt die Annahme, daß Glukagon als Antigastrin wirken könnte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Dotevall und Mitarb. (8).

2. Histamin-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion

a) Histamin und Magensekretion

Popielski entdeckte die pharmakologische Stimulierbarkeit der Magensekretion durch Histamin. Beim Menschen und bei den bisher untersuchten Tierarten stimuliert exogenes Histamin die Magensekretion. Es ist parenteral verabreicht bei jeder Applikationsart wirksam und steigert in sehr geringer Konzentration die Magensaftsekretion maximal (21). So entwickelte Kay (18) zur Erfassung der Säuresekreptionskapazität einen maximalen Histamintest, der Rückschlüsse auf die Belegzellmasse gestattet. Wie Histamin-Infusionsteste zeigten, steigt die Sekretion bei der intravenösen Zufuhr einer gleichbleibenden Dosis von Histamin auf ein Maximum, das in der Höhe von der Dosis abhängig ist. Es bleibt dann über zwei bis drei Stunden im "steady state" (24).

In folgender Versuchsreihe wurde geprüft, wie Glukagon auf die Magensekretion wirkt, die durch Histamin submaximal stimuliert wurde.

b) Versuchsergebnisse

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vol	20,46	20,93	33,21	35,71	42,43	43,00	37,71	38,71	44,14	35,50	34,64	33,08	34,08 ^a	29,33 ^a
(ml)	±13,65	±15,94	±11,43	±13,15	±11,34	±14,12	±14,99	±17,60	±13,92	±15,78	±17,74	±17,56	±16,47	±16,19
H ⁺	42,23	45,93	49,77	69,00	84,79	88,71	89,14	86,36	75,21 ^b	75,64 ^b	70,36 ^c	68,07 ^c	71,92 ^c	69,58 ^b
(mval/l)	±25,14	±29,93	±25,36	±29,08	±29,36	±26,53	±26,80	±32,38	±36,68	±34,99	±33,17	±34,19	±36,44	±36,77
H ⁺	0,96	0,99	1,75	2,64	3,78	3,86	3,49	3,18	3,34	2,52 ^c	2,70 ^b	2,28 ^a	2,55 ^c	2,24 ^c
(mval)	±1,03	±0,95	±1,01	±1,69	±1,82	±1,86	±2,20	±1,64	±1,78	±1,08	±2,48	±2,42	±2,29	±2,33
pH	1,97	2,15	2,35	1,37	1,21	1,19	1,19	1,42	1,65 ^b	1,64 ^b	1,78 ^c	1,65 ^c	1,64 ^c	1,60 ^c
	±1,20	±1,12	±1,69	±0,30	±0,21	±0,21	±0,20	±0,50	±1,16	±1,33	±1,43	±0,84	±0,87	±0,61
Na ⁺	54,10	57,30	57,82	44,80	33,71	33,13	34,71	38,41	49,75 ^c	49,55 ^c	51,71 ^c	52,55 ^c	48,63 ^c	48,73 ^c
(mval/l)	±11,60	±11,82	±15,52	±15,25	±12,36	±15,02	±16,22	±17,70	±26,11	±20,68	±18,87	±18,37	±18,75	±16,14
Na ⁺	1,09	1,16	1,93	1,96	1,36	1,38	1,54	1,52	2,20	2,14	1,66	1,65	1,50	1,27
(mval)	±0,66	±0,82	±0,73	±0,68	±0,44	±0,77	±1,14	±1,14	±1,36	±1,41	±1,05	±0,69	±0,69	±0,64
K ⁺	15,80	15,61	15,61	18,30	19,55	19,54	18,32 ^a	16,96 ^c	14,46 ^c	14,58 ^c	15,81 ^c	15,49 ^b	16,91 ^a	17,89 ^c
(mval/l)	±2,19	±2,75	±3,28	±2,24	±1,79	±2,18	±2,43	±2,65	±2,55	±2,96	±2,76	±2,70	±2,59	±2,75
K ⁺	0,32	0,32	0,34	0,64	0,83	0,85	0,69 ^a	0,66	0,63 ^b	0,50 ^c	0,47 ^c	0,53 ^a	0,59 ^b	0,55 ^b
(mval)	±0,21	±0,24	±0,22	±0,24	±0,24	±0,31	±0,28	±0,32	±0,19	±0,20	±0,21	±0,34	±0,31	±0,34
Cl ⁻	112,05	108,54	111,54	122,86	129,63	131,92	131,93	131,04	128,16 ^a	128,85	126,26	125,31 ^a	126,29 ^a	126,60 ^a
(mval/l)	±22,84	±22,87	±26,42	±23,72	±23,85	±14,60	±19,62	±22,97	±22,16	±22,87	±23,95	±14,09	±23,52	±23,52
Cl ⁻	2,42	2,30	3,92	4,53	5,56	5,73	5,08	5,06	5,68	4,53 ^a	4,49 ^a	4,17	4,37 ^b	3,74 ^a
(mval)	±1,54	±1,85	±2,05	±2,24	±2,06	±2,13	±2,58	±2,46	±2,05	±2,07	±2,69	±2,84	±2,64	±2,51

Tab. II: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor (I und II), sowie während (1-12) der Histamin-Infusion und unter zusätzlicher Glukagon-Infusion (5-8).
(Mittelwerte und Standardabweichung;
a = $P < 0,05$, b = $P < 0,02$, c = $P < 0,01$).

Während der ersten Stunde der Histamin-Infusion trat die erwartete Stimulation der Säuresekretion auf. Volumen, HCl- und K^+ -Sekretion stiegen gleichmäßig an, während die Na^+ -Konzentration im Magensekret abfiel. Unter der zusätzlichen Infusion von Glukagon nach der ersten Stunde der Histamin-Infusion war eine Hemmung der Säuresekretion zu beobachten. Signifikante Änderungen der verschiedenen Parameter traten vorwiegend ab der dritten 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Glukagon-Infusion auf.

Die Ergebnisse im einzelnen:

(Die Werte beziehen sich auf 15-Minuten-Sekretportionen.)

1. Das Sekretvolumen fiel während der Glukagon-Infusion von $43,00 \pm 14,12$ ml auf $35,50 \pm 15,78$ ml ab. Ein signifikanter Rückgang war erst 45 Minuten nach dem Ende der Glukagon-Infusion zu beobachten ($P < 0,05$).
2. Die H^+ -Konzentration ging während der Glukagon-Infusion von $88,71 \pm 26,53$ mval/l auf $75,64 \pm 34,99$ mval/l signifikant zurück ($P < 0,02$).
3. Die H^+ -Menge nahm von $3,86 \pm 1,86$ mval auf $2,52 \pm 1,08$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).
4. Der pH-Wert stieg von $1,19 \pm 0,21$ auf $1,64 \pm 1,33$ signifikant an ($P < 0,01$).
5. Die Na^+ -Konzentration nahm von $33,13 \pm 15,02$ mval/l auf $49,55 \pm 20,68$ mval/l signifikant zu ($P < 0,01$).
6. Die Na^+ -Menge zeigte während der Glukagon-Infusion eine leichte, aber nicht signifikante Zunahme.
7. Die K^+ -Konzentration ging von $19,54 \pm 2,18$ mval/l auf $14,58 \pm 2,96$ mval/l signifikant

zurück ($P < 0,01$).

8. Die K^+ -Menge fiel von $0,85 \pm 0,31$ mval auf $0,50 \pm 0,20$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).
9. Die Cl^- -Konzentration zeigte 45 Minuten nach Beginn der Glukagon-Infusion einen eben signifikanten Rückgang. Sie verringerte sich von $131,92 \pm 14,60$ mval/l auf $128,16 \pm 22,16$ mval/l ($P < 0,05$).
10. Die Cl^- -Menge fiel während der Glukagon-Infusion von $5,73 \pm 2,13$ mval auf $4,53 \pm 2,07$ mval signifikant ab ($P < 0,05$).

Nach Beendigung der Glukagon-Infusion und während der dritten Stunde der Infusion von Histamin zeigte die Sekretion der Elektrolyte H^+ , Cl^- und K^+ , sowie die H^+ -, Na^+ -, K^+ - und Cl^- -Konzentration weiterhin signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten vor Beginn der Glukagon-Infusion. Das Sekretionsvolumen und die HCl -Konzentration nahmen nach Absetzen der Glukagon-Infusion geringfügig weiter ab, während die K^+ -Konzentration stark anstieg.

c) Diskussion

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Infusion von 4 mg Glukagon die durch Histamin submaximal stimulierte gastrale Sekretion signifikant hemmt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen Beobachtungen von Dotevall und Westling (7), die durch intravenöse Gabe von 2 mg Glukagon sowohl bei submaximaler, als auch bei maximaler Histamin-Stimulation keinen Rückgang der Säuresekretion feststellen konnten. Desgleichen fanden Charbon und

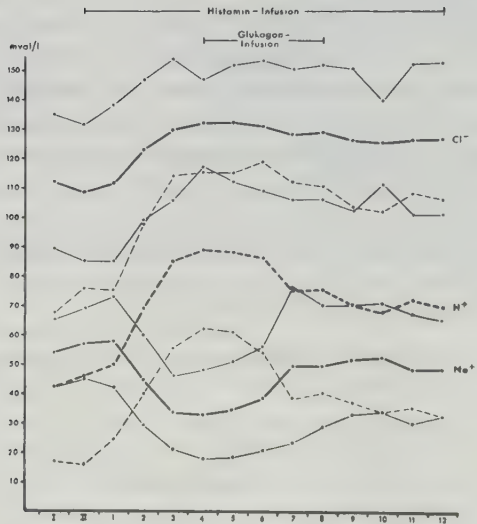


Abb. 2: Konzentration der Elektrolyte Cl^- , H^+ und Na^+ in den einzelnen 15-Minuten-Sekretportionen.
(Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, mit Histamin stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

Mitarb. (3) bei maximaler Histamin-Stimulation keine Hemmung der Magensekretion durch Glukagon. Im Tierexperiment (beim Hund) liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während Cumming und Percival (4) durch intravenöse Gaben von 0,25 - 1,00 mg Glukagon die durch Histamin stimulierte Säure-

sekretion nicht beeinflussen konnten, erzielten Lin und Spray (20) durch eine subkutane Injektion von Glukagon (0,05 mg/kg) eine Hemmung der HCl-Sekretion.

Weiterhin ergaben die Untersuchungen, daß auch nach Beendigung der Glukagon-Infusion trotz gleichbleibender Histamin-Stimulation eine Hemmung der gastralen Säuresekretion bestehen blieb. Vor allem fielen Volumen- und HCl-Sekretion weiter ab. Dies weist auch hier auf eine länger andauernde Wirkung des Glukagons hin.

3. Calcium-stimulierte Sekretion und Glukagon-Infusion

a) Hypercalcämie und Magensekretion

Die durch parenterale Calcium-Infusion induzierte akute Hypercalcämie stimuliert beim Menschen die basale gastrale HCl-Sekretion (2, 6, 22, 24), während diese bei Hypocalcämie abfällt (6). Die Stimulation wird durch Acetylcholin, dessen Freisetzung wiederum durch Ca^{++} gefördert wird (16), vermittelt, indem es die Permeabilität der Zellmembran für Ca^{++} erhöht.

Bei einem Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom und Hyperparathyreoidismus wurde durch radioimmunologische Analysen des Gastrinspiegels im Blut nachgewiesen, daß bei einem Abfall des Serum-Calciums auch die Gastrin-Aktivität im Serum sinkt, während sie bei einer Zunahme des Serum-Calciums ansteigt (32). Man könnte daher

annehmen, daß Calcium unter physiologischen Bedingungen an der Freisetzung von Gastrin beteiligt ist und dadurch die Magensäure stimuliert.

In folgender Versuchsreihe wurde geprüft, wie Glukagon auf die Magensekretion wirkt, die durch akute Hypercalcämie stimuliert wurde.

b) Versuchsergebnisse

In der ersten Stunde der Calcium-Infusion stiegen mit zunehmender Hypercalcämie das Volumen, die HCl- und die K⁺-Sekretion kontinuierlich an, während gleichzeitig die Na⁺-Konzentration im Magensekret abfiel. Während der zusätzlichen Infusion von Glukagon nach der ersten Stunde der Calcium-Stimulation trat eine deutliche Hemmung der durch Hypercalcämie stimulierten Magensekretion auf. Signifikante Änderungen des Sekretvolumens und der verschiedenen Elektrolyte (H⁺, Cl⁻, Na⁺ und K⁺) traten schon in der ersten 15-Minuten-Sekretportion nach Beginn der Glukagon-Infusion auf.

Die Ergebnisse im einzelnen:

(Die Werte beziehen sich auf 15-Minuten-Sekretportionen.)

1. Das Sekretvolumen fiel während der Glukagon-Infusion von $41,00 \pm 12,77$ ml auf $14,46 \pm 6,70$ ml signifikant ab ($P < 0,01$).
2. Die H⁺-Konzentration ging von $66,92 \pm 26,56$ mval/l auf $11,50 \pm 11,21$ mval/l signifikant zurück ($P < 0,01$).
3. Die H⁺-Menge nahm von $2,80 \pm 1,53$ mval auf $0,15 \pm 0,16$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).

	I	II	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vol	25,85	27,08	30,31	32,73	35,54	41,00	32,00 ^c	22,69 ^c	18,00 ^c	14,46 ^c	21,75 ^c	31,80 ^b	38,29	44,83
(ml)	± 8,05	± 9,10	± 10,89	± 11,98	± 13,94	± 12,77	± 12,21	± 10,23	± 7,18	± 6,70	± 9,98	± 14,97	± 17,35	± 15,58
H ⁺	42,25	43,08	51,71	57,42	61,75	66,92	66,50	47,83 ^c	22,25 ^c	11,50 ^c	10,00 ^c	32,00	59,20	67,40
(mval/l)	± 21,98	± 23,06	± 23,46	± 24,87	± 27,03	± 26,56	± 24,66	± 21,68	± 15,88	± 11,21	± 12,62	± 28,25	± 22,51	± 17,88
H ⁺	1,17	1,27	1,69	1,99	2,42	2,80	2,19 ^b	1,08 ^c	0,36 ^c	0,15 ^c	0,25 ^c	1,52	2,77	3,45
(mval)	± 0,91	± 0,80	± 1,14	± 1,25	± 1,65	± 1,53	± 1,51	± 0,65	± 0,22	± 0,16	± 0,41	± 1,95	± 1,84	± 1,59
pH	2,03	2,02	1,83	1,52	1,44	1,30	1,30	1,84 ^c	3,68 ^c	5,60 ^c	5,87 ^c	3,30	1,89	1,22
	± 1,72	± 1,79	± 1,38	± 0,72	± 0,62	± 0,37	± 0,27	± 0,99	± 2,12	± 1,92	± 2,27	± 2,54	± 1,64	± 0,16
Na ⁺	50,50	50,52	47,96	44,04	38,90	37,13	37,50	42,13	53,96 ^c	61,34 ^c	63,75 ^c	52,61 ^c	45,31	40,83
(mval/l)	± 14,58	± 15,59	± 14,08	± 12,61	± 10,49	± 10,81	± 14,05	± 15,10	± 16,59	± 13,29	± 10,43	± 7,74	± 12,33	± 13,97
Na ⁺	1,31	1,35	1,44	1,42	1,38	1,45	1,12 ^c	0,97 ^a	1,02	0,88 ^a	1,41	1,49	1,42	1,55
(mval)	± 0,48	± 0,50	± 0,58	± 0,67	± 0,57	± 0,44	± 0,44	± 0,58	± 0,55	± 0,55	± 0,69	± 0,61	± 0,59	± 0,48
K ⁺	16,42	15,69	15,71	16,42	16,89	16,35	16,46	17,58 ^b	19,60 ^c	19,31 ^a	19,30 ^a	18,97 ^b	19,00 ^a	18,29 ^a
(mval/l)	± 2,13	± 2,49	± 1,89	± 2,43	± 2,89	± 2,86	± 2,64	± 2,48	± 3,44	± 3,64	± 3,11	± 2,60	± 3,48	± 3,37
K ⁺	0,43	0,44	0,48	0,54	0,61	0,68	0,53 ^c	0,41 ^c	0,37 ^c	0,29 ^c	0,43 ^a	0,55	0,64	0,76
(mval)	± 0,16	± 0,18	± 0,18	± 0,24	± 0,27	± 0,29	± 0,24	± 0,19	± 0,19	± 0,16	± 0,23	± 0,27	± 0,33	± 0,32
Cl ⁻	98,00	99,08	107,08	107,42	107,75	110,92	110,92	95,25 ^c	81,17 ^c	76,25 ^c	76,10 ^c	79,67 ^c	88,25 ^c	98,14 ^a
(mval/l)	± 15,70	± 18,08	± 17,74	± 19,93	± 22,24	± 21,65	± 17,48	± 15,67	± 13,67	± 14,17	± 12,47	± 20,26	± 24,84	± 22,21
Cl ⁻	2,60	2,77	3,35	3,60	4,06	4,56	3,54 ^c	2,20 ^c	1,52 ^c	1,16 ^c	1,72 ^c	2,64 ^c	3,38	4,40
(mval)	± 1,06	± 1,20	± 1,52	± 1,67	± 2,10	± 1,83	± 1,76	± 1,13	± 0,69	± 0,64	± 1,02	± 2,25	± 2,35	± 2,36

Tab. III: Konzentration und Menge der Elektrolyte in den aufeinanderfolgenden 15-Minuten-Sekretportionen vor (I und II), sowie während (1-12) der Calcium-Infusion und unter zusätzlicher Glukagon-Infusion (5-8).
(Mittelwerte und Standardabweichung;
a = $P < 0,05$, b = $P < 0,02$, c = $P < 0,01$).

4. Der pH-Wert stieg von $1,30 \pm 0,37$ auf $5,60 \pm 1,92$ signifikant an ($P < 0,01$).
5. Die Na^+ -Konzentration nahm von $37,13 \pm 10,81$ mval/l auf $61,34 \pm 13,29$ mval/l signifikant zu ($P < 0,01$).
6. Die Na^+ -Menge verringerte sich von $1,45 \pm 0,44$ mval auf $0,88 \pm 0,55$ mval eben signifikant ($P < 0,05$).
7. Die K^+ -Konzentration stieg von $16,35 \pm 2,86$ mval/l auf $19,31 \pm 3,64$ mval/l eben signifikant an ($P < 0,05$).
8. Die K^+ -Menge nahm von $0,68 \pm 0,29$ mval auf $0,29 \pm 0,16$ mval signifikant ab ($P < 0,01$).
9. Die Cl^- -Konzentration sank von $110,92 \pm 21,65$ mval/l auf $76,25 \pm 14,17$ mval/l signifikant ($P < 0,01$).
10. Die Cl^- -Menge verringerte sich von $4,56 \pm 1,83$ mval auf $1,16 \pm 0,64$ mval signifikant ($P < 0,01$).

Während der dritten Stunde der Calcium-Infusion nach Beendigung der Glukagon-Infusion stiegen das Sekretvolumen und die Sekretion der Elektrolyte (H^+ , Cl^- , Na^+ und K^+) wieder an. Gleichzeitig fiel auch der pH-Wert wieder ab. Am Ende der dritten Stunde der Calcium-Infusion wurden die Ausgangswerte vor Beginn der Glukagon-Infusion wieder erreicht. Gering signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) gegenüber den Werten vor Beginn der Glukagon-Infusion wiesen nur noch die Werte für die K^+ - und die Cl^- -Konzentration auf.

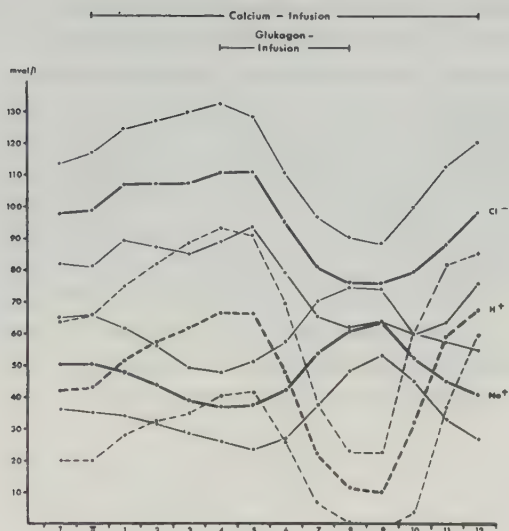


Abb. 3: Konzentration der Elektrolyte Cl^- , H^+ und Na^+ in den einzelnen 15-Minuten-Sekretportionen.

(Mittelwerte und Standardabweichung, Basalsekretion I und II, mit Calcium stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

c) Diskussion

Die Untersuchungen haben ergeben, daß eine Infusion von 4 mg Glukagon die durch akute Hypercalcämie stimulierte Magensekretion signifikant hemmt. Paloyan und Mitarb. (26) konnten im Tierversuch (Kaninchen) zeigen, daß der Serum-

Calcium-Spiegel während intravenöser Glukagon-Infusion abfällt. Ottenjann und Deyhle (25) wiesen auch beim Menschen einen geringgradigen, aber signifikanten Abfall des Serum-Calciums nach, wenn die gastrale Sekretion durch Glukagon signifikant gehemmt wurde. Deshalb wurde verschiedentlich diskutiert, ob Glukagon die gastrale Säuresekretion über eine Senkung des Serum-Calcium-Spiegels hemmt. Eine Sekretionshemmung durch einen hypocalcämischen Effekt kann aber ausgeschlossen werden, da Glukagon in der vorliegenden Untersuchung die Magensekretion trotz zunehmender Hypercalcämie bis unter den Ausgangswert der basalen Sekretion senkt.

III. Gesamtdiskussion

Es konnte nachgewiesen werden, daß Glukagon die durch Pentagastrin, Histamin oder akute Hypercalcämie stimulierte gastrale Säuresekretion signifikant hemmt. Bei einem Vergleich der drei Untersuchungsreihen ergeben sich Unterschiede, wie aus folgenden graphischen Darstellungen ersichtlich ist.

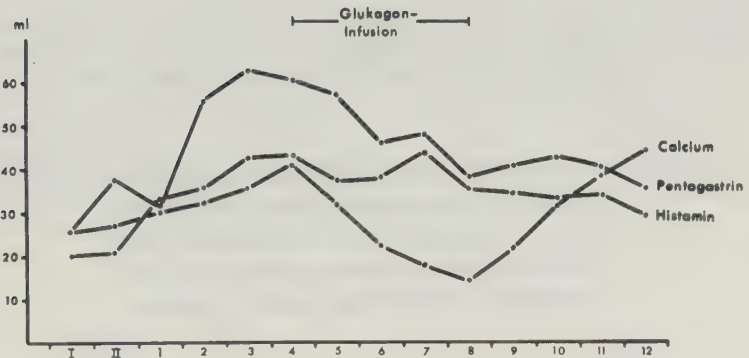


Abb. 4: Vergleich der Volumina.

(Mittelwerte, Basalsekretion I und II, mit Pentagastrin, Histamin, bzw. Calcium stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

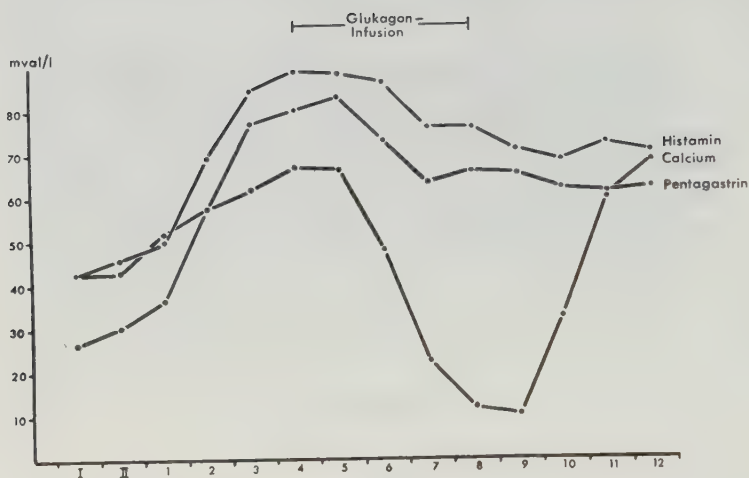


Abb. 5: Vergleich der H⁺-Konzentrationen.
(Mittelwerte, Basalsekretion I und II, mit Pentagastrin, Histamin, bzw. Calcium stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

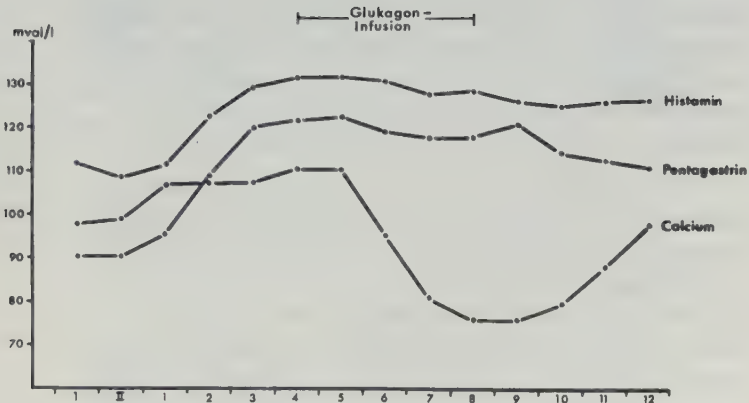


Abb. 6: Vergleich der Cl⁻-Konzentrationen.
(Mittelwerte, Basalsekretion I und II, mit Pentagastrin, Histamin, bzw. Calcium stimulierte Sekretion 1 - 12, gehemmte Sekretion 5 - 8).

In der Wirkungsweise von Glukagon auf die durch Pentagastrin oder Histamin stimulierte Sekretion besteht prinzipiell kein Unterschied. Es ist daher anzunehmen, daß entweder, wie viele Autoren meinen, Pentagastrin nicht direkt, sondern über eine endogene Histaminfreisetzung auf die Belegzelle der Fundusdrüsen wirkt, oder daß Pentagastrin und Histamin am gleichen Wirkungsort angreifen.

Glukagon könnte nun folgendermaßen wirken: Histamin, bzw. Pentagastrin aktivieren in der Zellmembran die Adenylcyclase (14, 28), die ATP in cyclisches AMP umwandelt. Die Anreicherung von cyclischem AMP in der Belegzelle führt zu einer Stimulation der Magensäuresekretion. So konnten Harris und Mitarb. (14) auch in Versuchen mit der Magenschleimhaut von Fröschen nachweisen, daß durch exogenes cyclisches AMP die Säuresekretion deutlich ansteigt. Nach vorliegenden Untersuchungen wird die durch Histamin, bzw. Pentagastrin aktivierte Adenylcyclase durch Glukagon kompetitiv gehemmt. Histamin, bzw. Pentagastrin konkurrieren mit Glukagon um den Wirkungsort an der Adenylcyclase. Die Affinität des Glukagons zur Adenylcyclase ist offenbar höher als die des Histamins oder Pentagastrins; denn nach Absetzen der Glukagon-Infusion steigt die gastrale Säuresekretion nicht wieder an, sondern fällt weiter ab.

Nach einem anderen Mechanismus wirkt Glukagon auf die durch akute Hypercalcämie stimulierte Säuresekretion. Sie wird im Gegensatz zur Sekretionshemmung bei der Stimulation mit Histamin, bzw. Pentagastrin durch Glukagon fast vollständig gehemmt. Nach Absetzen der Glukagon-Infusion steigt

die Säuresekretion sofort wieder bis über das Maximum der Sekretion vor Beginn der Glukagon-Infusion an, während bei der Stimulation mit Histamin oder Pentagastrin die Säuresekretion weiter abfällt. Es muß daher ein anderer Wirkmechanismus als bei der Stimulation mit Pentagastrin und Histamin angenommen werden.

Die Calciumionen aktivieren wahrscheinlich ebenfalls das Adenylcyclase-System, wobei Acetylcholin die vermittelnde Substanz sein könnte (14), oder Ca^{++} wirkt direkt als second messenger unabhängig von cyclischem AMP. Der Einstrom von Ca^{++} in die Zelle kann von hochspezifischen Eiweißmolekülen selektiv blockiert werden. Nun wird die Magensäuresekretion nur während der Glukagon-Infusion gehemmt und steigt nach deren Absetzen sofort wieder an. Dieser Sachverhalt spricht dafür, daß Glukagon hier nicht kompetitiv an der Adenylcyclase angreift, sondern den Einstrom der Calciumionen an der Zellmembran hemmt.

Aufgrund meiner Ergebnisse ist daher eine zweifache Wirkungsweise des Glukagons zu postulieren.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 42 unausgewählten Probanden wurde die Wirkung von Glukagon auf die durch Pentagastrin, Histamin oder akute Hypercalcämie stimulierte Magensekretion untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, daß Glukagon die durch Pentagastrin, Histamin und akute Hypercalcämie stimulierte gastrale Säuresekretion vorübergehend signifikant hemmt. Während der Glukagonzufuhr fand sich bei allen drei Untersuchungsreihen ein signifikantes Absinken der Magensäuresekretion. Nach Absetzen der Glukagon-Infusion fiel die Säuresekretion trotz fortgesetzter Stimulation mit Pentagastrin, bzw. Histamin weiter ab, während sie bei akuter Hypercalcämie sofort wieder anstieg. Wahrscheinlich hemmt Glukagon die Magensäurebildung nach folgenden zwei Mechanismen: Bei der Stimulation mit Pentagastrin, bzw. Histamin ist eine kompetitive Hemmung zu postulieren. Bei der Stimulation durch akute Hypercalcämie blockiert Glukagon möglicherweise die Zellmembran für den Einstrom von Calciumionen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. A n d e r s o n, J.C., M.A. Barton, R.A. Gregory,
P.M. Hardy, G.W. Kenner, J.K. Macleod,
J. Preston, R.C. Sheppard, J.S. Morley:
Synthesis of gastrin.
Nature (Lond.) 204 (1964), 933.
2. B a r r e r a s, R.F., R.M. Donaldson Jr.:
Effects of induced hypercalcemia on
human gastric secretion.
Gastroenterology 52 (1967), 670.
3. C h a r b o n, G.A., J. Sebus, D.S. Kool,
M.H. Hoekstra:
Augmentation by glucagon of histamine-
induced gastric secretion.
Gastroenterology 44 (1963), 805.
4. C u m m i n g, J.D., H.G. Percival:
The effect of glucagon upon gastric
acid secretion and total stomach
blood flow.
J. Physiol. (Lond.) 191 (1967), 81.
5. D e m l i n g, L., M. Classen:
The influence of gastrointestinal
hormones on local blood flow and H-ion
concentration of the human gastric mucosa.
In: The physiology of gastric secretion
(hrsg. von Semb, L.S., J. Myren, Univer-
sitetsforlaget).
Williams & Wilkins Company, Oslo 1968.

6. D o n e g a n, W.L., H.M. Spiro:
Parathyroids and gastric secretion.
Gastroenterology 52 (1967), 670.
7. D o t e v a l l, G., H. Westling:
On the effect of glucagon on histamine-
induced and spontaneous gastric acid
secretion in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12 (1960), 489.
8. D o t e v a l l, G., N.G. Kock, A. Walan:
Inhibition of Pentagastrin-induced
Gastric Acid Secretion in Man by
Glucagon Given Intravenously.
Scand. J. Gastroent. 4 (1969), 713.
9. E d k i n s, J.S.:
On the chemical mechanism of gastric
secretion.
Proc. Roy. Soc. (Lond.) 76 (1905), 376.
10. G e i g y, J.R.:
Glucagon.
Documenta Geigy, Wissensch. Tabellen,
(7. Auflage) 727 (1968).
11. G e i g y, J.R.:
Farbstoffindikatoren.
Documenta Geigy, Wissensch. Tabellen,
(7. Auflage) 277 (1968).
12. G e i g y, J.R.:
Der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben.
Documenta Geigy, Wissensch. Tabellen,
(7. Auflage) 193 (1968).
13. G r e g o r y, R.A., H.J. Tracy:
The constitution and properties of two
gastrins extracted from hog antral mucosa.
Gut 5 (1964), 103.

14. H a r r i s, J.B., K. Nigon, D. Alonso:
Adenosine-3',5'-Monophosphate: Intra-
cellular mediator for methyl xanthine
stimulation of gastric secretion.
Gastroenterology 57 (1969), 377.
15. J e n s e n, H.E., H. Necheles:
Hemo-dynamic effects of glucagon in
the splanchnic area.
Illinois Med. J. 130 (1966), 49.
16. K a e s e r, H.:
Funktionsstörungen der motorischen
Endplatte. In: Klinische Patho-
physiologie (hrsg. von Siegenthaler).
Thieme, Stuttgart 1970.
17. K a e s s, H., R. Gugler, M. Eichelbaum:
Untersuchungen über die Magensaft-
sekretion nach Stimulation mit
Pentagastrin (ICI 50 123).
Klin. Wschr. 46 (1968), 93.
18. K a y, A.W.:
Effect of large doses of histamin on
gastric secretion of HCl.
Brit. med. J. II (1953), 77.
19. K o c k, N. G., N. Darla, G. Dotevall:
Inhibition of intestinal motility in
man by glucagon given intraportally.
Gastroenterology 53 (1967), 88.
20. L i n, T.M., G.F. Spray:
Effect of glucagon on gastric HCl
secretion.
Gastroenterology 54 (1968), 1254.

21. L o r e n z, W., K. Pfleger:
Stoffwechsel und physiologische
Funktion von Histamin im Magen.
Klin. Wschr. 46 (1968), 57.
22. M u r p h y, D.L., H. Goldstein, J.D. Boyle,
S. Ward:
Hypercalcemia and gastric secretion
in man.
J. appl. Physiol. 21 (1966), 1607.
23. O t t e n j a n n, R.:
Die Wirkung der verschiedenen Sekre-
tionsstimulantien in ihrer Bedeutung
für die Magenfunktionsdiagnostik.
Ärztl. Lab. 13 (1967), 94.
24. O t t e n j a n n, R.:
Über die Beeinflussung der Magen-
sekretion durch parenterale Zufuhr
von Calcium, Magnesium und Kalium.
Habil.-Schrift, Erlangen-Nürnberg 1968.
25. O t t e n j a n n, R., P. Deyhle:
Über den Einfluß von Glucagon auf
Serum-Calcium und Magensekretion.
Klin. Wschr. 47 (1969), 388.
26. P a l o y a n, E., D. Paloyan, P.V. Harper:
Glucagon-induced hypocalcemia.
Metab. Clin. Exp. 16 (1967), 35.
27. P o t h, E.J., L.J. Manhoff, A.W. DeLoach:
The relation of pancreatic secretion
to peptic ulcer formation.
Surgery 24 (1948), 62.

28. S c r a t c h e r d, T., R.M. Case:
The role of cyclic adenosine-3',5'-
monophosphate (AMP) in gastro-
intestinal secretion.
Gut 10 (1969), 957.
29. S e w i n g, K.F.:
Die Bedeutung von Gastrin in der
Magensaftsekretion.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1967), 94.
30. S o l o m o n, S.P., H.M. Spiro:
The Effects of Glucagon and Glucose
on the Human Stomach.
Amer. J. dig. Dis. 4 (1959), 77.
31. T r a c y, H.J., R.A. Gregory:
Physiological properties of a series
of synthetic peptides structurally
related to gastrin I.
Nature (Lond.) 204 (1964), 935.
32. T r u d e a u, W.L., J.E. McGuigan:
Effects of calcium on serum gastrin
levels in the Zollinger-Ellison syndrome.
New Engl. J. Med. 281 (1969), 862.
33. V a n c e, J.E., A.E. Kitabchi, K.D. Buchanan,
R.W. Stoll, D. Hollander, F.C. Wood:
Hypersecretion of insulin, glucagon
and gastrin in a kindred with multiple
adenomatosis.
Diabetes 17 (1968), 299.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof.
Dr. L. Demling für die Übernahme des
Referates und Herrn Prof. Dr. R. Ottenjann
für die Überlassung des Themas und für
seine freundliche Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 7. Juni 1941 wurde ich, Ralf Nitzsche, als Sohn des Oberlandesgerichtsrats Erich Nitzsche, gest. 1964, und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Weigel, in Bischofswerda geboren.

1945 mußten wir infolge Kriegseinwirkungen Bischofswerda verlassen und kamen nach vorübergehendem Aufenthalt in Plauen 1949 nach Astrup bei Oldenburg. Ich besuchte die Volksschule in Wardenburg, die Volksschule Bürgerfelde in Oldenburg, wechselte dann an die Hindenburgschule (Neusprachliches und mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium für Jungen) in Oldenburg über, wo ich im Februar 1963 das Abitur ablegte, und begann im Mai desselben Jahres an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin. Nach bestandenen Vorphysikum (1964) und Physikum (1965) studierte ich während des zweiten und dritten klinischen Semesters an der Universität zu Wien und kehrte danach wieder nach Erlangen zurück.

Nach dem im Juli 1969 abgeschlossenen Staatsexamen war ich als Medizinalassistent an der Neurochirurgischen, Chirurgischen und Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen tätig. Im August 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seither arbeitete ich in verschiedenen Stadt- und Landpraxen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990